



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



REC'D 06 SEP 2004
WIPO PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301781 que tiene fecha de presentación en este Organismo 28 de Julio de 2003

Madrid, 17 de Agosto de 2004

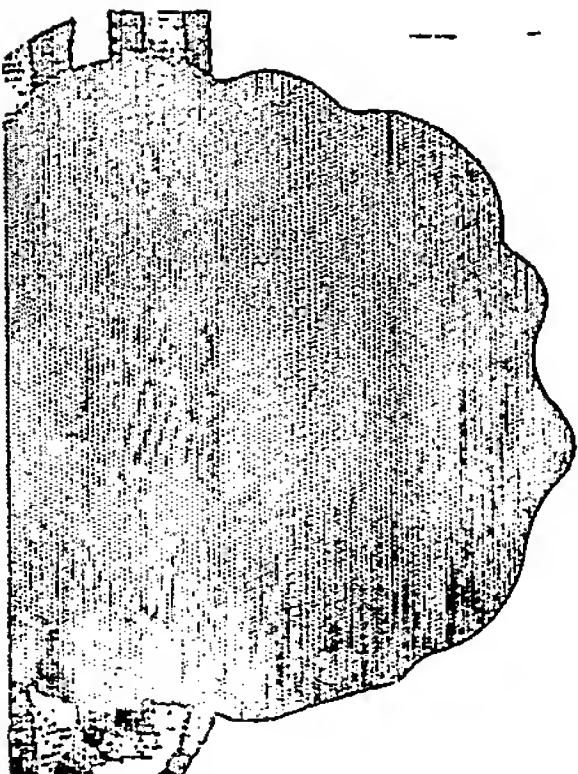
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica

P.D.

Mª DEL MAR BIARGE MARTINEZ

Best Available Copy





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NUMERO DE SOLICITUD

P200301781

MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

TIPO DE SOLICITUD:

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

'03 JUL 28 11:39
FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

28

SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

A-28041283

CNAE

PYME

3

DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Julian Camarillo 35

LOCALIDAD MADRID

PROVINCIA MADRID

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL 28037

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

ARKIS MARDIGUIAN

JEAN

FRANCESA

FR

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

TÍTULO DE LA INVENCION:

AMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO ALFA UTILES COMO ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACION DE
AGENTES BIOLOGICOS ACTIVOS.

1) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

2) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

3) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☒

15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANGEL DAVILA BAZ 544/4 c/Goya No.11, 28001 MADRID

16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 16

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 8

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: DOC.DECLARACION.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE
A. DAVILA BAZ 544/4

580

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

MO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

formacion@oeppm.es

C/ PANAMÁ 1 • 28071 MADRID



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301781

FECHA DE PRESENTACIÓN

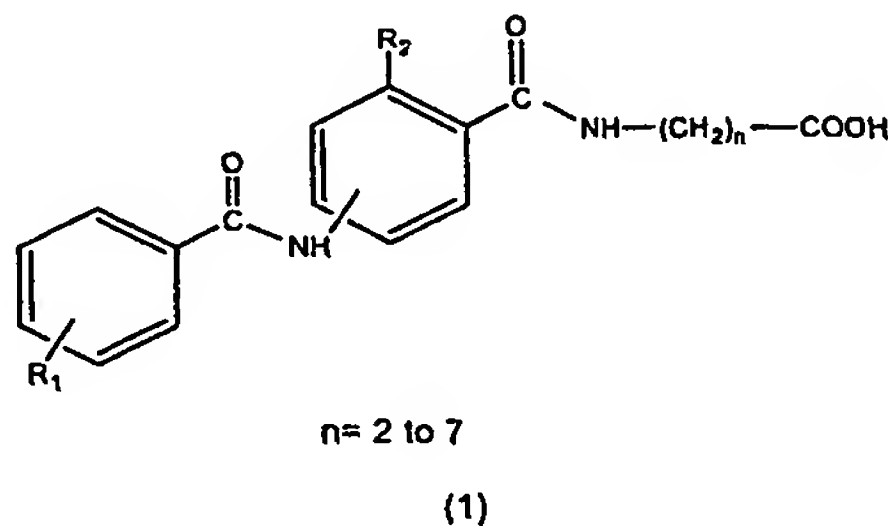
RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO ALFA UTILES COMO ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACION DE AGENTES BIOLOGICOS ACTIVOS.

Diamidas de aminoácidos en posición no alfa de fórmula (1), en donde R1 se selecciona entre OH, OCH3, Cl, Br, NO2 y NH2 y R2 es OH o H, útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos, así como composiciones farmacéuticas que contienen dichas diamidas de fórmula (1).

GRÁFICO





(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P 2 0 0 3 0 1 7 8 1

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.

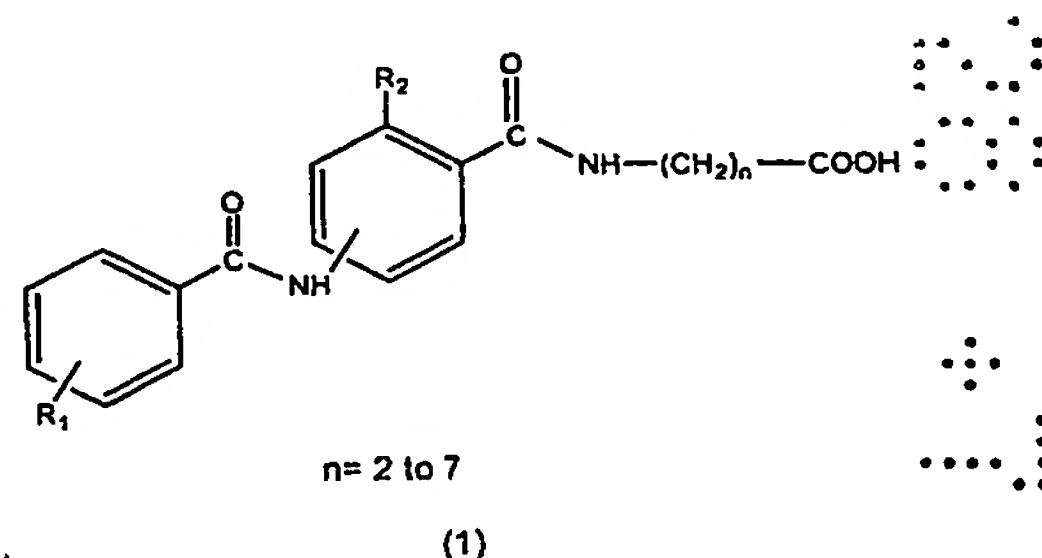
DOMICILIO Julian Camarillo 35, 28037 MADRID

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

(72) INVENTOR (ES) JEAN SARKIS MARDIGUIAN

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



(54) TÍTULO DE LA INVENCION

DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO ALFA UTILES COMO
ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACION DE AGENTES BIOLOGICOS
ACTIVOS.

(57) RESUMEN

DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO ALFA UTILES COMO ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACION DE
AGENTES BIOLOGICOS ACTIVOS.

Diamidas de aminoácidos en posición no alfa de fórmula (1), en donde R1 se selecciona entre OH, OCH3, Cl, Br, NO2 y NH2 y R2 es OH o H, útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos, así como composiciones farmacéuticas que contienen dichas diamidas de fórmula (1).

DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO α UTILES COMO ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS ACTIVOS

CAMPO DE LA INVENCION

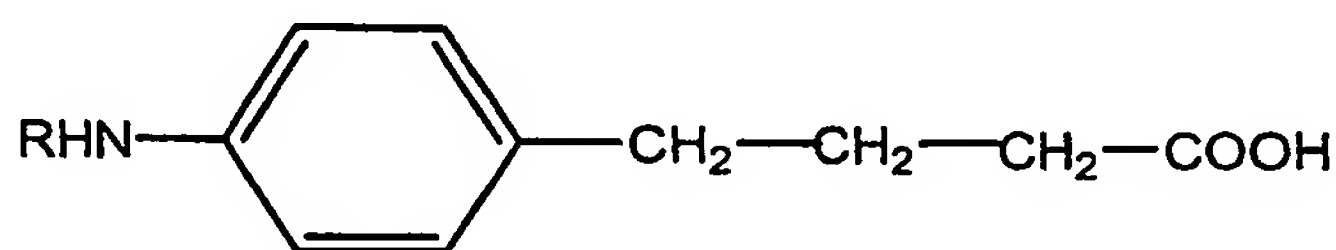
La presente invención se refiere a nuevas diamidas de aminoácidos en posición no α útiles como adyuvantes para la administración de ingredientes activos biológicos. Los compuestos según la invención facilitan la administración oral, intra-duodenal, intracolónica y pulmonar de heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinas de muy bajo peso molecular y otros glicosaminoglicanos y derivados.

ESTADO DE LA TÉCNICA

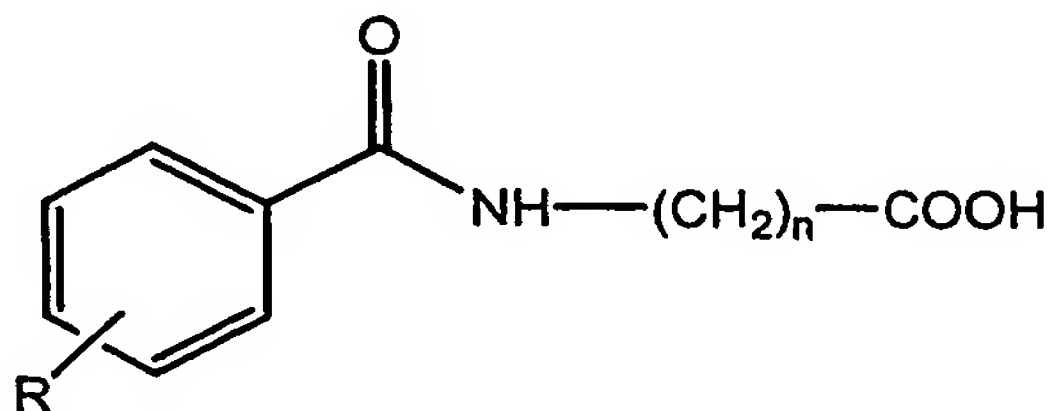
La heparina se usa actualmente en administración parenteral para prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda. La heparina y los derivados relacionados resultan ineficaces o se destruyen en el tracto gastro-intestinal por hidrólisis ácida o enzimática. Adicionalmente, el tamaño y la carga iónica de las moléculas podrían impedir la absorción.

Se han empleado varios adyuvantes (por ejemplo, agentes tensoactivos no iónicos) para mejorar la absorción oral de la heparina. Recientemente, se han utilizado aminoácidos modificados para facilitar la administración de varios agentes biológicos, en particular la heparina (WO 98/34632, WO 01/51454).

Estos compuestos son esencialmente derivados del ácido 4-amino-fenilbutírico:



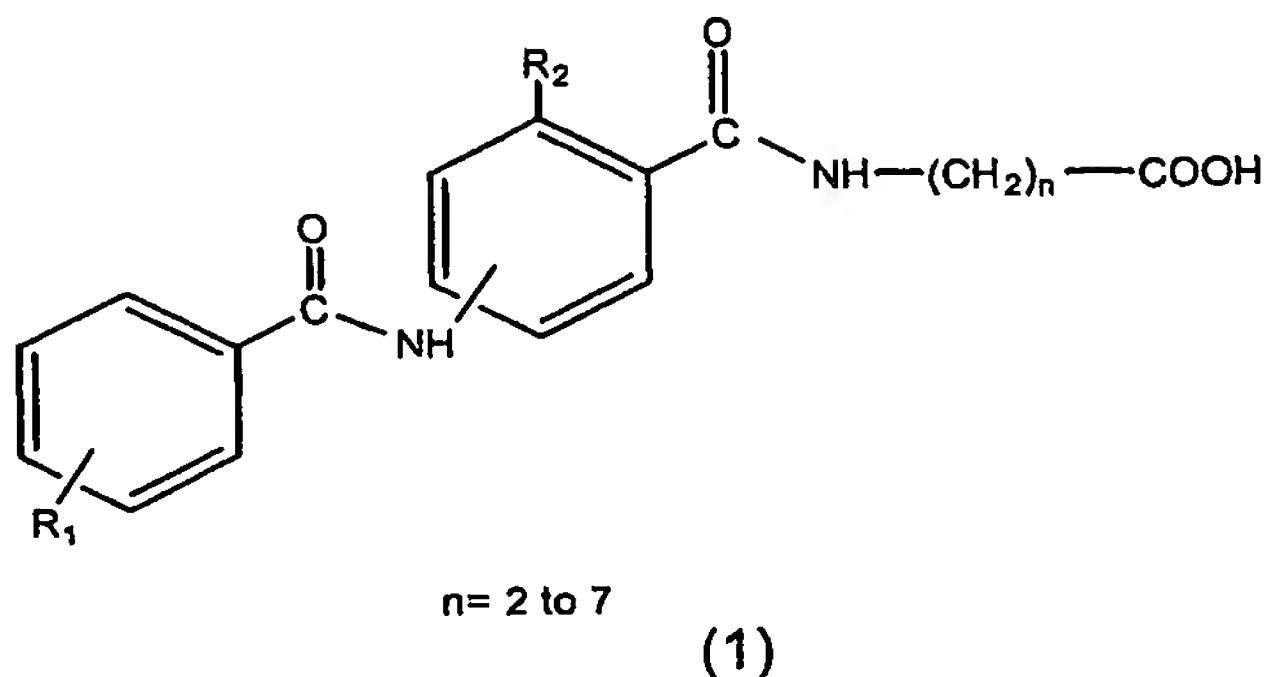
y varias amidas tales como:



DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con la invención, se ha encontrado ahora sorprendentemente una nueva familia de diamidas derivadas de aminoácidos en posición no α que facilitan la absorción oral, intra-duodenal, intracolónica de las heparinas de bajo peso molecular y oligosacáridos de heparina.

Por tanto, según un primer aspecto, la invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (1):

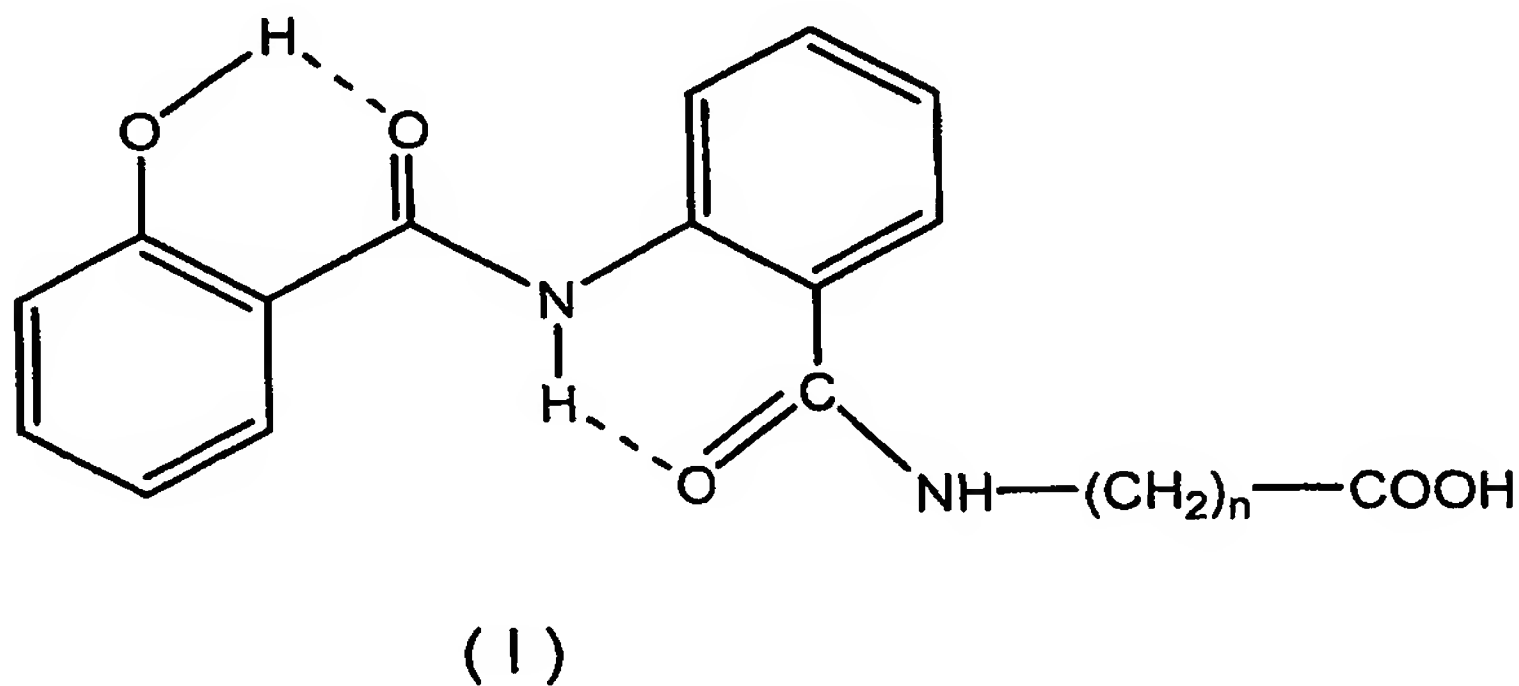


en donde

R_1 se selecciona entre OH, OCH₃, Cl, Br, NO₂ y NH₂ y
 R_2 es H ó OH,

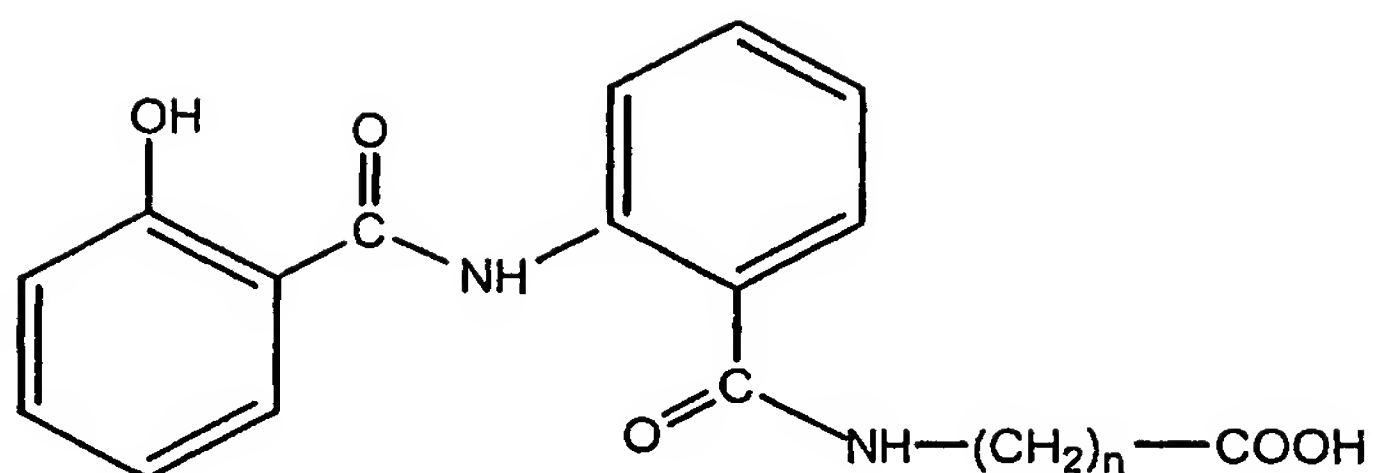
útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos.

De forma preferida, los compuestos según la invención comprenden dos puentes de hidrógeno intramoleculares, como en la estructura (I).



Se ha descubierto que estos puentes de hidrógeno son esenciales para facilitar la absorción oral, intraduodenal o intracolónica de los oligosacáridos de heparina.

De acuerdo con una realización preferida, los compuestos según la invención presentan una estructura según la fórmula (2):



$n = 2 \text{ to } 7$

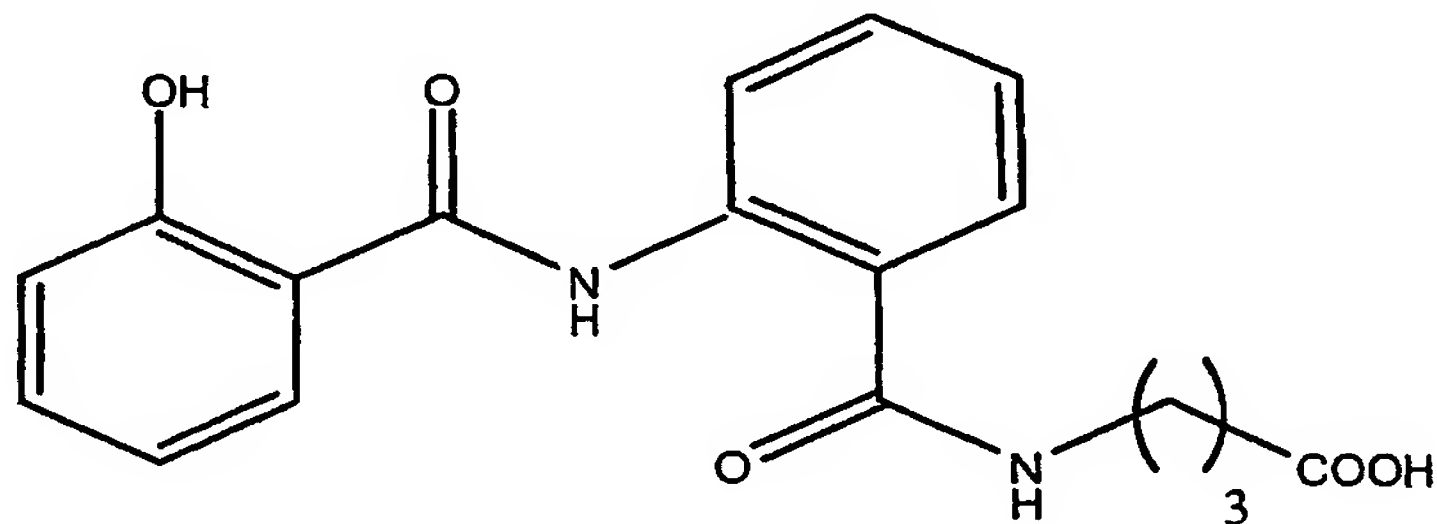
(2)

Según un segundo aspecto, la presente invención proporciona una
5 composición farmacéutica que comprende un derivado de heparina y al menos un
compuesto según la fórmula (1) arriba indicada.

Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona una
10 composición farmacéutica que comprende un oligosacárido de heparina y al menos un
compuesto de fórmula (2) arriba indicada.

Según otro aspecto, la invención proporciona una composición
15 farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (2) y un
oligosacárido de glicosaminoglicano.

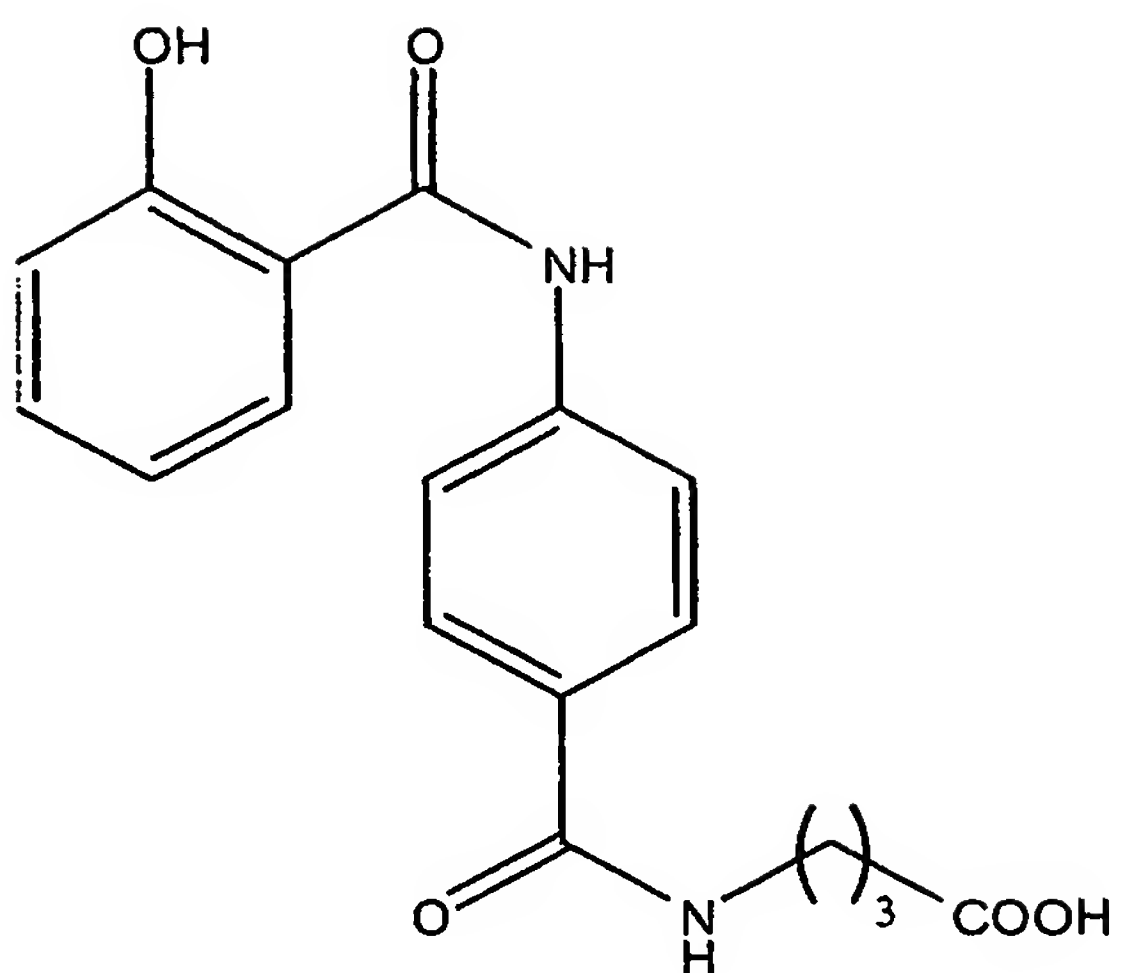
Según un aspecto adicional, la invención proporciona una composición
farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula



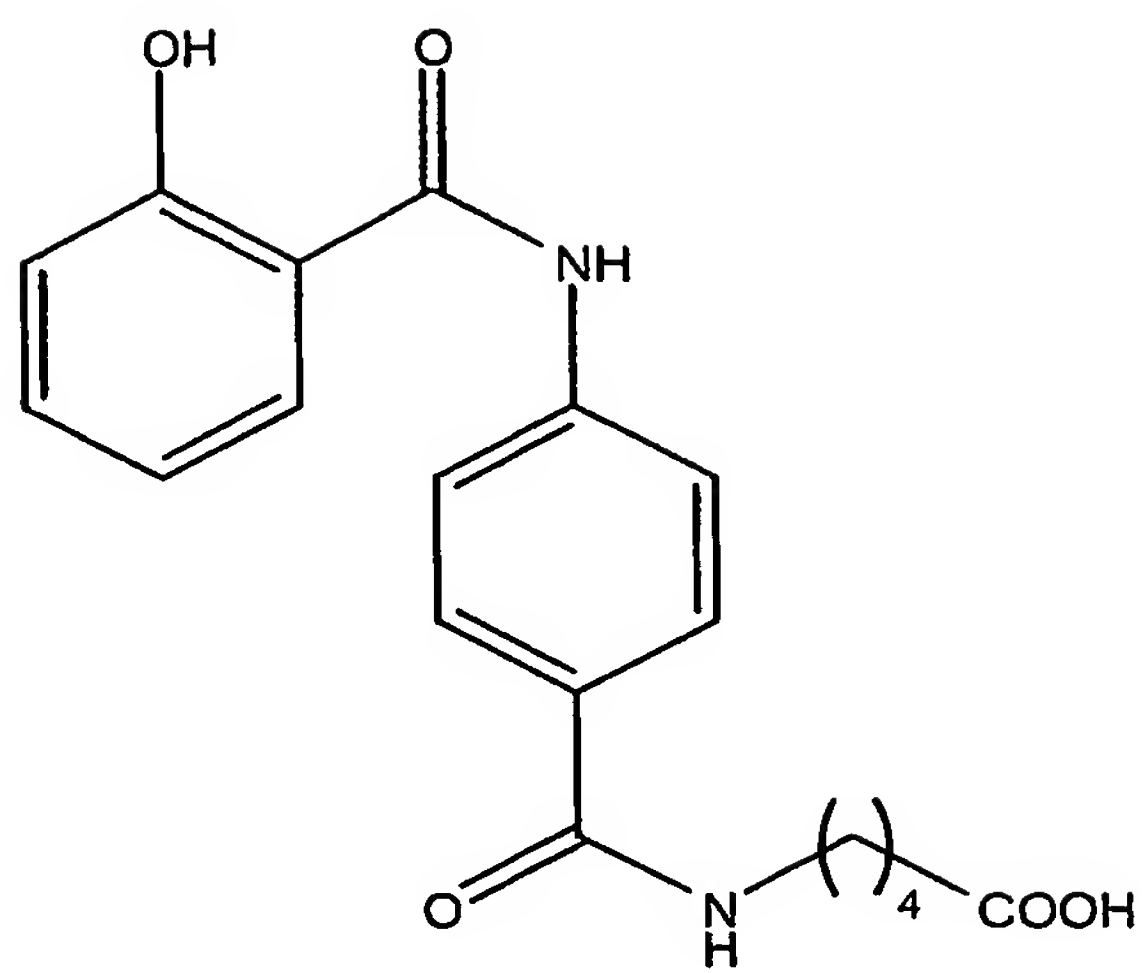
20 y bemiparina.

Según otro aspecto, la invención proporciona una composición
25 farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (1) y al menos un
agente activo seleccionado del grupo de heparina, dermatan sulfato, condroitin sulfato,
heparan sulfato y oligosacáridos derivados.

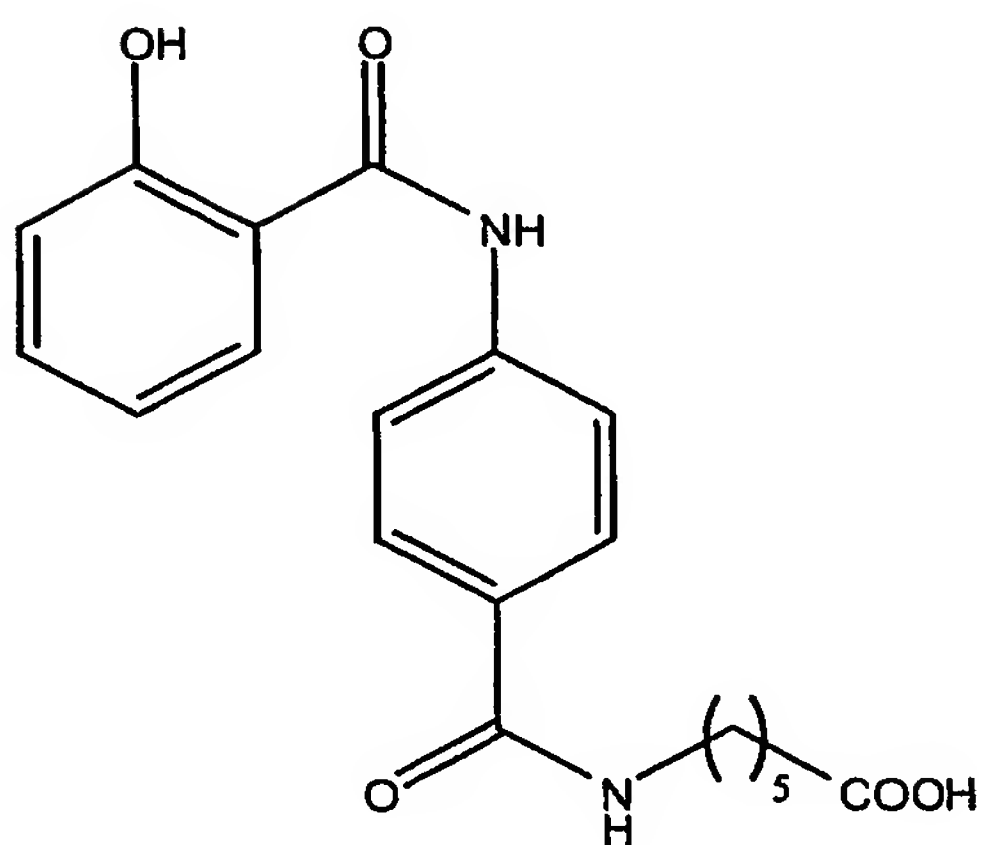
A continuación se ofrecen una serie de ejemplos con el fin de clarificar la
30 invención, sin carácter limitativo sobre el alcance de la invención. Estos ejemplos
describen el procedimiento de preparación de los compuestos 1 a 10 indicados a
continuación, así como su efecto potenciador de la absorción intracolónica de la
heparina de bajo peso molecular, Bemiparina.



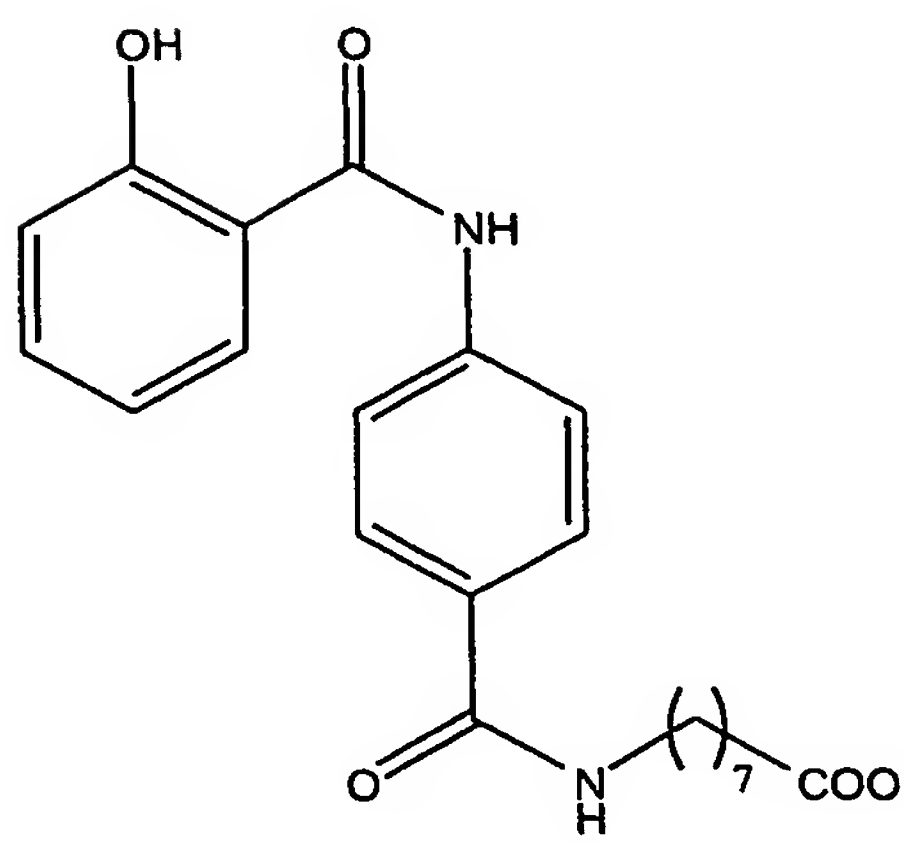
Compuesto 1



Compuesto 2

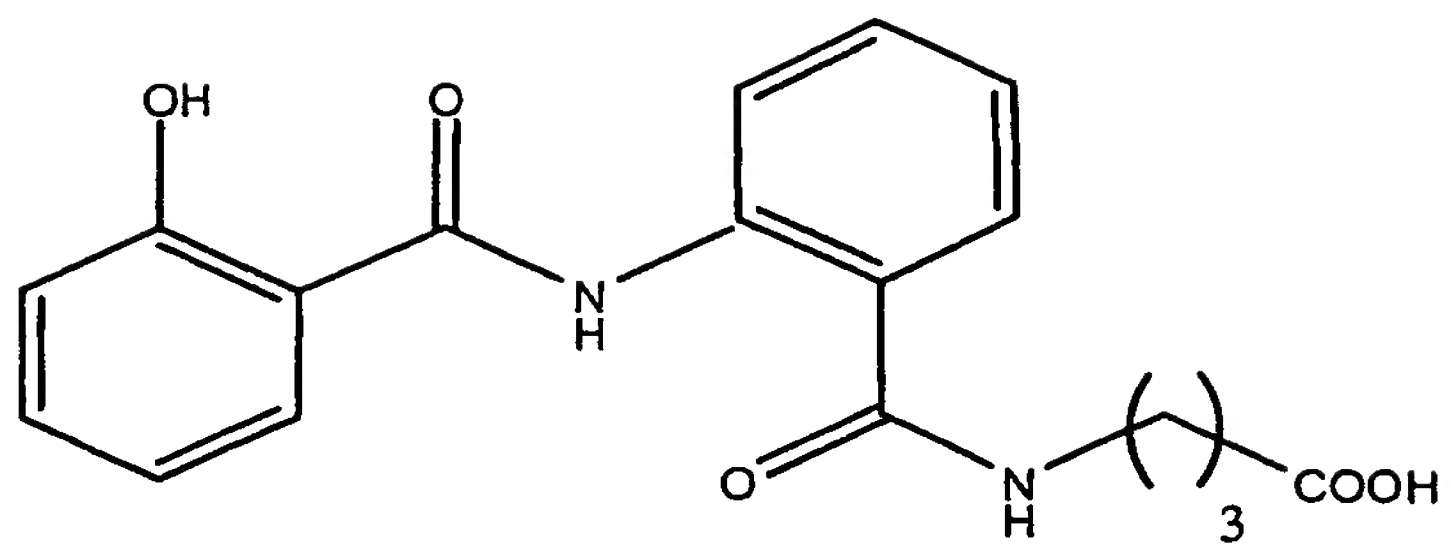


Compuesto 3

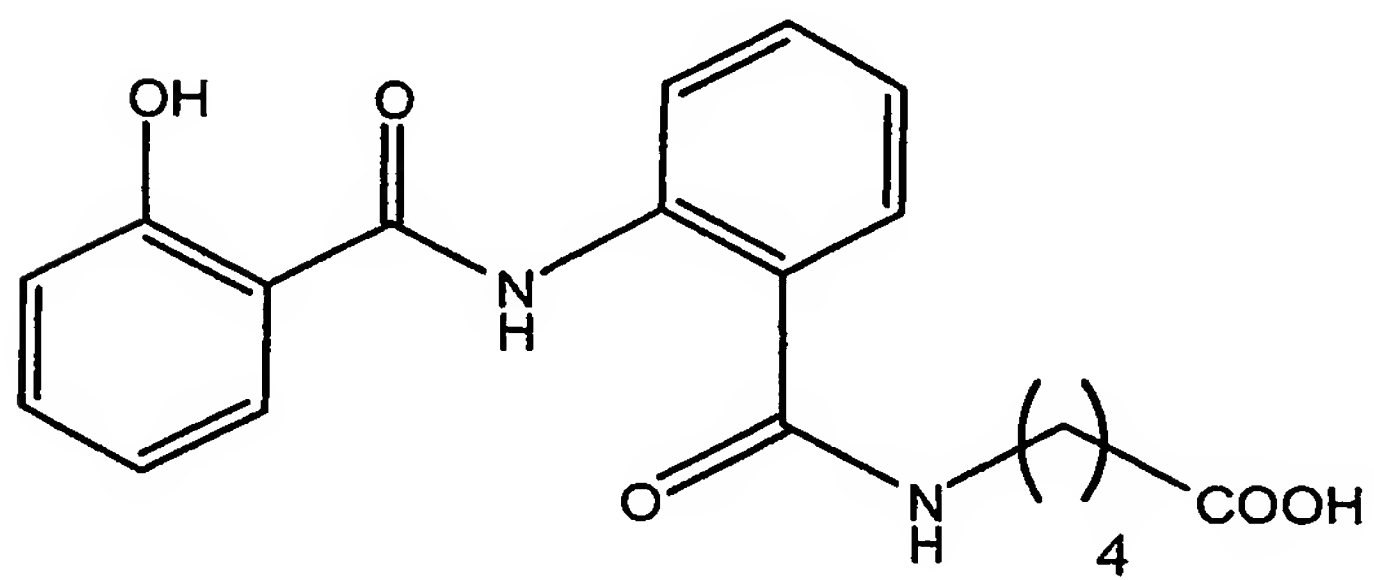


Compuesto 4

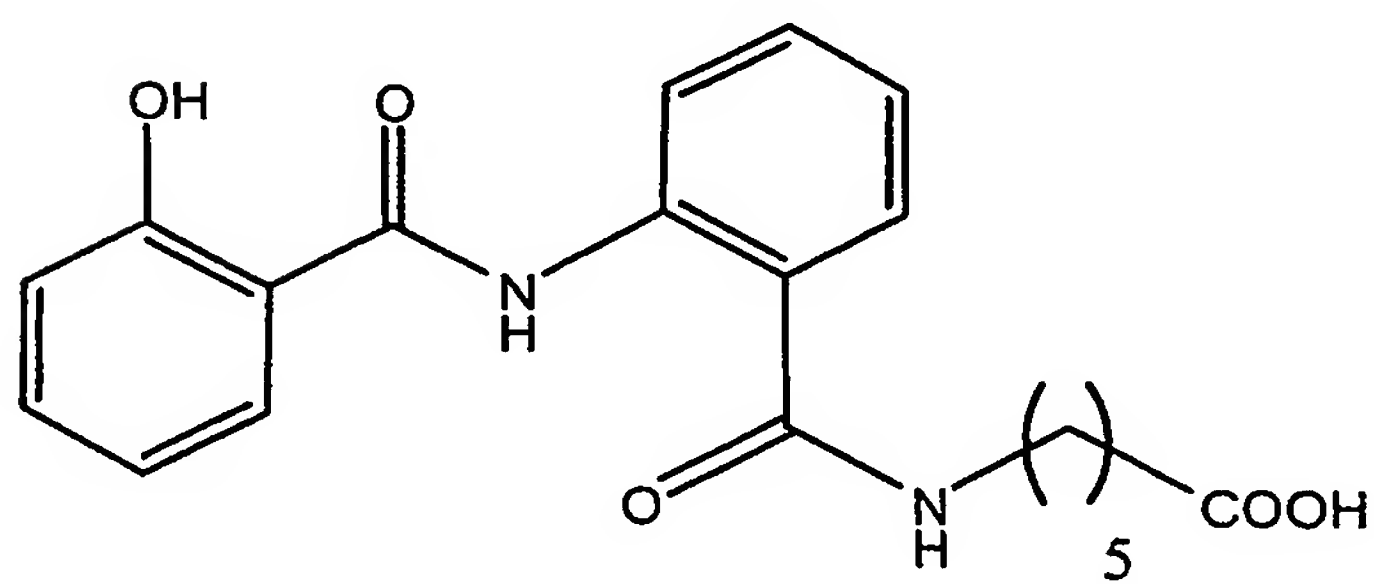
4
2
3
5

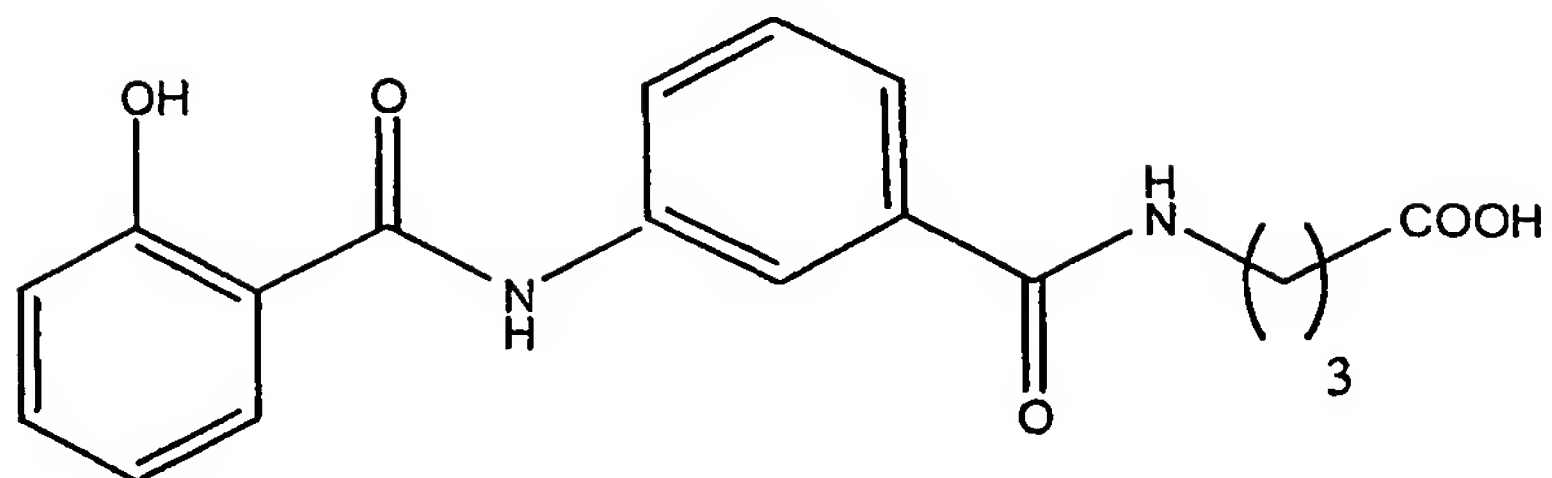


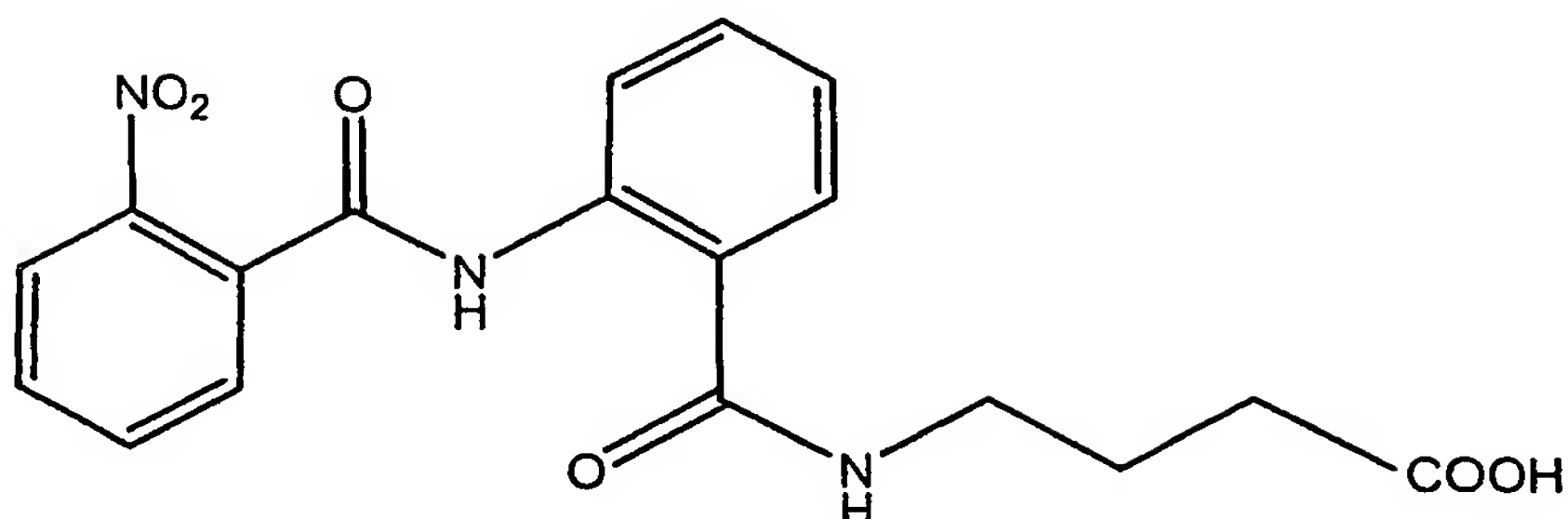
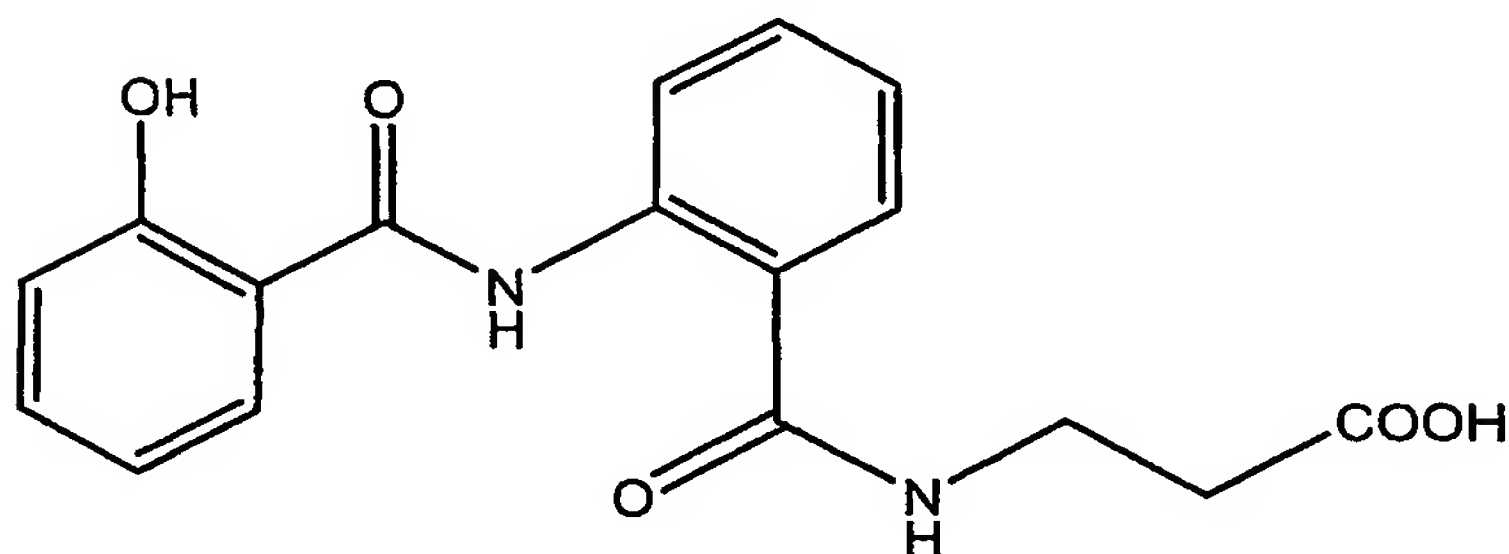
Compuesto 5



Compuesto 6



Compuesto 7Compuesto 8

**Compuesto 9****Compuesto 10**

5

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 1 A 10**Método general**

- 10 A una disolución de 1,17 eq. del correspondiente amonoéster en acetato de etilo (AcOEt) o acetonitrilo se le adiciona, muy lentamente, 1 eq. de cloruro salicílico disuelto en AcOEt. A continuación, se añade 1 eq. de Et₃N (triethylamina) y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade NaOH (10%) y la
- 15 mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con HCl cc, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con H₂O. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/ H₂O).

Ejemplo 1

- 20 **Ácido 4-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (Compuesto 1)**

Siguiendo el método general se emplean 4,41 g (18,69 mmoles) de 4-(4-aminobenzoilamino)butanoato de metilo disueltos en 80 mL de AcOEt, 2,49 g (15,97

mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoílo, 1,61 g (15,97 mmoles) de Et₃N y posteriormente se adiciona con 40 mL NaOH (10 %). Se purifica por recristalización obteniéndose 1,48 g (27 %) de **1** como sólido blanco.

- 5
- **P. f.:** 211-213 °C
 - **IR** (KBr): ν 3360, 2970, 2680, 1700, 1665, 1620, 1540, 1510, 855, 770, 750, 695 cm⁻¹
 - **¹H RMN** (DMSO, 400 MHz): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-), 2,27 (t, 2 H, J = 7,2 Hz, -CH₂-CO-), 3,27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 1 H, aromáticos), 7,79 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7,85 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7,94 (m, 1 H, aromáticos), 8,39 (t, 1 H, J = 5,3 Hz, -NH-CH₂-), 10,51 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm.
 - **¹³C RMN** (DMSO, 100 MHz): 24,58, 31,57, 38,60, 117,16, 117,89, 119,13, 119,83, 127,93, 129,27, 129,87, 133,69, 140,73, 158,04, 165,63, 166,43, 174,24 ppm.
 - Análisis elemental de **C₁₈H₁₈N₂O₅**
- 10
- 15
- | | |
|-------------|-------------------------------------|
| Calculado: | % C = 63,15; % H = 5,30; % N = 8,18 |
| Encontrado: | % C = 63,10; % H = 5,32; % N = 8,04 |

Ejemplo 2

20 Ácido 5-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]pentanoico (Compuesto 2)

Siguiendo el método general, se emplean 3,33 g (13,32 mmoles) de 5-(4-aminobenzoilamino)pentanoato de metilo disueltos en 120 mL de AcOEt, 1,77 g (11,38 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoílo, 1,15 g (11,38 mmoles) de Et₃N y posteriormente se adiciona con 30 mL NaOH (10 %). Se purifica por recristalización obteniéndose 1,21g (30 %) de **2** como sólido blanco.

- 25
- **P.f.:** 221-223 °C
 - **IR** (KBr): ν 3310, 3230, 2960, 2890, 1700, 1625, 1605, 1540, 1505, 845, 750 cm⁻¹
 - **¹H RMN** (DMSO, 400 MHz): δ 1,53 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-), 2,24 (t, 2 H, J = 6,8 Hz, -CH₂-CO-), 3,25 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,41 (m, 1 H, aromáticos), 7,93 (m, 1 H, aromáticos), 7,78 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7,84 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 8,37 (t, 1 H, J = 5,6 Hz, -NH-CH₂-), 10,50 (s, 1 H, -NH-Ph), 11,62 (s, 1 H, -OH), 11,98 (s, 1 H, -COOH) ppm
 - **¹³C RMN** (DMSO, 100MHz): δ 22,01, 28,67, 33,32, 38,77, 117,15, 117,87, 119,12, 119,82, 127,89, 129,94, 133,68, 140,68, 158,03, 165,48, 166,42, 174,37 ppm
 - Análisis elemental de **C₁₉H₂₀N₂O₅**
- 30
- 35
- | | |
|-------------|-------------------------------------|
| Calculado: | % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86 |
| Encontrado: | % C = 63,72; % H = 5,64; % N = 7,72 |
- 40

Ejemplo 3

45 Ácido 6-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico (Compuesto 3)

Siguiendo el método general, se emplean 2,81 g (10,64 mmoles) de 6-(4-aminobenzoilamino)hexanoato de metilo disueltos en 50 mL de acetonitrilo, 1,42 g (9,10 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoílo, 0,92 g (9,10 mmoles) Et₃N y posteriormente se adiciona 30 mL NaOH (10 %). Se purifica por recristalización 1,11 g (33 %) de **3** como sólido blanco.

- 50
- **P.f.:** 201-203 °C
 - **IR** (KBr): ν 3330, 3050, 2950, 2680, 2570, 1700, 1675, 1600, 1540, 855, 770, 750

- cm⁻¹
- ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,32 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1,51 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,20 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 1 H, aromáticos), 7,78 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7,84 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7,93 (m, 1 H, aromáticos), 8,35 (t, 1 H, J = 5,1 Hz, -NH-CH₂-), 10,51 (s, 1 H, -NH-Ph), 11,62 (s, 1 H, -OH), 11,95 (s, 1 H, -COOH) ppm
 - ¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 14,20, 24,54, 25,47, 28,64, 34,11, 60,26, 68,48, 114,34, 125,86, 164,07, 173,46 ppm

- Análisis elemental de C₂₀H₂₂N₂O₅

Calculado: % C = 64,85; % H = 5,99; % N = 7,56

Encontrado: % C = 64,51; % H = 5,86; % N = 7,45

Ejemplo 4

Ácido 8-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]octanoico (Compuesto 4)

Siguiendo el método general, se emplean 0,86 g (2,93 mmoles) de 8-(4-aminobenzoilamino)octanoato de metilo disueltos en 50 mL AcOEt, 0,39 g (2,51 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoilo, 0,25 g (2,51 mmoles) Et₃N y posteriormente se adiciona 30 mL NaOH (10 %). Se purifica por recristalización obteniéndose 0,58 g (58 %) de 4 como sólido blanco.

- P.f.: 181-183 °C
- IR (KBr): 3324, 2929, 2853, 1710, 1664, 1604, 1317, 902, 747, 683 cm⁻¹
- ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,29 (m, 6 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1,50 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,18 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 1 H, aromáticos), 7,78 (d, 2 H, J = 8,3 Hz, aromáticos), 7,84 (d, 2 H, J = 8,3 Hz, aromáticos), 7,94 (m, 1 H, aromáticos), 8,34 (t, 1 H, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 10,50 (s, 1 H, -NH-Ph), 11,62 (s, 1 H, -OH), 11,93 (s, 1 H, -COOH)
- ¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 174,89, 166,87, 165,90, 158,50, 134,13, 130,46, 129,71, 128,33, 120,27, 119,58, 118,32, 117,60, 34,08, 29,55, 28,93, 26,81, 24,88 ppm.
- Análisis elemental de C₂₂H₂₆N₂O₅

Calculado: % C = 66,32; % H = 6,58; % N = 7,03

Encontrado: % C = 66,87; % H = 6,96; % N = 6,38

Ejemplo 5

Ácido 4-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (Compuesto 5)

Siguiendo el método general, se emplean de 0,7 g (3,1 mmoles) de 4-(2-aminobenzoilamino)butanoato de metilo disueltos en 20 mL de AcOEt, 0,4 g (2,8 mmoles) de cloruro salicílico, 0,3 g (2,8 mmoles) de Et₃N y posteriormente se adiciona 10 mL NaOH (10 %). Se obtienen 0,46 g (42 %) de 5 como sólido blanco.

- P.f. : 172-173 °C
- IR(ATR): ν 3322, 2925, 2852, 1688, 1652, 1633, 1597, 1529, 1448, 1260, 1228, 756 cm⁻¹

- ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,76 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-CO}-$), 3,27 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-N}-$), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,20 (m, 1 H, aromáticos), 7,42 (m, 1 H, aromáticos), 7,50 (m, 1 H, aromáticos), 7,68 (m, 1 H, aromáticos), 7,83 (m, 1 H, aromáticos), 8,48 (m, 1 H, aromáticos), 8,50 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz, $-\text{NH-CH}_2-$) ppm.
- ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 24,22, 31,11, 38,90, 117,16, 117,22, 119,30, 121,43, 121,68, 123,14, 123,30, 128,74, 129,20, 129,31, 129,60, 131,08, 131,34, 133,73, 137,86, 140,11, 158,06, 165,50, 168,09, 174,18 ppm.
- Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculado: % C = 63,14; % H = 5,31; % N = 8,18

Encontrado: % C = 63,15; % H = 5,38; % N = 8,15

Ejemplo 6

Ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]pentanoico (Compuesto 6)

A una disolución de 1,10 g (4,41 mmoles) de 5-(2-aminobenzoilamino)pentanoato de metilo disueltos en 20 mL de acetonitrilo se le adiciona, muy lentamente 0,54 g (4,02 mmoles) de cloruro 2-hidroxibenzoílo disuelto en 5 mL de acetonitrilo. A continuación, se añade 0,40 g (4,02 mmoles) de Et_3N (triethylamina) y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización ($\text{EtOH} / \text{H}_2\text{O}$). Se obtienen 0,269 g (19 %) de **6** como sólido blanco.

- P.f.: 168-170 °C
- IR (ATR): ν 3310, 1698, 1648, 1626, 1597, 1521, 1269, 1223, 1139, 746 cm^{-1}
- ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,54 (m, 4 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,21 (t, 2 H, $J =$, $-\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,26 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-N}-$), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1H, aromáticos), 7,40 (m, 1H, aromáticos), 7,51 (m, 1H, aromáticos), 7,67 (m, 1H, aromáticos), 7,84 (m, 1H, aromáticos), 8,47 (m, 1H, aromáticos), 8,72 (t, 1 H, $J = 5,4$ Hz, $-\text{NH-CH}_2-$), 11,62 (s, 1 H, $-\text{OH}$), 11,98 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,18 (s, 1 H, $-\text{NH-Ph}$) ppm
- ^{13}C RMN (200 MHz, DMSO): δ 22,00, 28,34, 33,30, 38,89, 117,24, 117,97, 119,31, 121,74, 123,18, 123,52, 128,01, 129,26, 131,31, 133,74, 137,82, 158,03, 165,48, 167,98, 174,42 ppm
- EM m/z (%): 356 (M^+ , 1), 337 (9), 239 (72), 119 (100), 99 (18), 92 (59), 77 (15), 65 (48)
- Análisis elemental de $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculado: % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86

Encontrado: % C = 63,90; % H = 5,69; % N = 7,75

Ejemplo 7

Ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico (Compuesto 7)

A una suspensión de 0,3 g (1,2 mmoles) del ácido 5-(2-aminobenzoilamino)hexanoico en 5 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 0,23 g (2,1 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y bajo argón durante 1 hora. A continuación,

se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,15 g (1,5 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,20 g (6,15 mmoles) del cloruro de 2-acetilsalicílico disuelto en 2 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 1 hora a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 10 mL NaOH 2 M y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con H₂SO₄ 2 M, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 0,24 g (62 %) de **7** como sólido blanco.

- **P.f.:** 165-167 °C
- **IR (ATR):** ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm⁻¹
- **¹H-RMN (400 MHz, DMSO):** δ 1,32 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,51 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,17 (t, 2 H, *J* = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,24 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromáticos), 7,41 (m, 1 H, aromáticos), 7,50 (m, 1 H, aromáticos), 7,66 (m, 1 H, aromáticos), 7,84 (m, 1 H, aromáticos), 8,46 (m, 1 H, aromáticos), 8,69 (t, 1 H, *J* = 5,2 Hz, -NH-CH₂-), 11,61 (s, 1 H, -OH), 11,93 (s, 1 H, -COOH), 12,16 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm
- **¹³C RMN (200 MHz, DMSO):** δ 24,23, 26,01, 28,56, 33,58, 39,07, 117,23, 117,96, 119,32, 121,78, 123,19, 123,69, 128,00, 129,27, 131,24, 133,74, 137,76, 158,00, 165,46, 167,95, 174,46 ppm.
- **EM m/z (%):** 351 (M⁺-19), 351 (9), 251(8), 239 (56), 119 (100), 92 (63), 77 (15), 65 (52)
- **Análisis elemental de C₂₀H₂₂N₂O₅**

Calculado: % C = 64,85; % H = 5,99; % N = 7,56

Encontrado: % C = 64,57; % H = 5,93; % N = 7,57

Ejemplo 8

Ácido 4-[3-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (Compuesto 8)

Siguiendo el método general, se emplean 2,6 g (11,0 mmoles) de 4-(3-aminobenzoilamino)butanoato de metilo disueltos en 25 mL de AcOEt, 1,4 g (10,0 mmoles) de cloruro salicílico, 1,0 g (10,0 mmoles) de Et₃N y posteriormente se adiciona 40 mL NaOH (10 %). Se obtienen 1,6 g (48 %) de **8** como sólido blanco.

- **P.f.:** 172-174 °C
- **IR(ATR):** ν 3291, 2940, 1714, 1611, 1551, 1455, 1335, 1232, 1214, 878, 817, 735 cm⁻¹
- **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** δ 1,77 (q, 2 H, *J* = 7,0 Hz, -CH₂-), 2,28 (t, 2 H, *J* = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,28 (m, 2 H, -CH₂-N-) 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 2 H, aromáticos), 7,59 (m, 1 H, aromáticos), 7,87 (m, 1 H, aromáticos), 7,98 (m, 1 H, aromáticos) 8,12 (m, 1 H, aromáticos), 8,50 (t, 1 H, *J* = 5,0 Hz, -NH-CH₂-) 10,50 (s, 1 H, -NH-) ppm
- **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** δ 24,53, 31,16, 38,69, 117,26, 117,36, 119,10, 120,18, 122,69, 123,54, 128,63, 129,12, 133,77, 135,36, 138,18, 158,48, 166,09, 166,66, 174,24 ppm.
- **Análisis elemental de C₁₈H₁₈N₂O₅**

Calculado: % C = 63,14; % H = 5,31; % N = 8,18
 Encontrado: % C = 63,01; % H = 5,23; % N = 8,21

- 5 • IR(ATR): ν 3291, 2940, 1714, 1611, 1551, 1455, 1335, 1232, 1214, 878, 817, 735 cm^{-1}
- 10 • ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,77 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 2 H, aromáticos), 7,59 (m, 1 H, aromáticos), 7,87 (m, 1 H, aromáticos), 7,98 (m, 1 H, aromáticos) 8,12 (m, 1 H, aromáticos), 8,50 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$) 10,50 (s, 1 H, $-\text{NH}-$) ppm.
- 15 • ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 24,53, 31,16, 38,69, 117,26, 117,36, 119,10, 120,18, 122,69, 123,54, 128,63, 129,12, 133,77, 135,36, 138,18, 158,48, 166,09, 166,66, 174,24 ppm.

15 Ejemplo 9

Ácido 4-[2-(2-nitrobenzoil)benzoilamino]butanoico (Compuesto 9)

20 A una suspensión de 3,90 g (17,5 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 40 mL de acetato de etilo seco se le adicionan 3,26 g (17,56 mmoles) de cloruro de 2-nitrobenzoilo disuelto en 5 mL de acetato de etilo seco y 1,76 g de trietilamina. La mezcla de reacción se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL de NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con HClcc y se extrae el producto con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se reorganiza con éter seco obteniéndose un sólido blanco. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H_2O). Se obtienen 3,34 g (51 %) del ácido 4-[2-(2-nitrobenzoil)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

30

P.f.: 142-144 °C

IR (ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm^{-1}

35 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,73 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,26 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,24 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 7,24 (m, 1 H, aromáticos), 7,56 (m, 1 H, aromáticos), 7,80 (m, 4 H, aromáticos), 8,10 (m, 1 H, aromáticos), 8,38 (m, 1 H, aromáticos), 8,82 (s ancho, 1 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 12,02 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,06 (s, 1 H, $-\text{NH}-\text{Ph}$) ppm

40 ^{13}C RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,13, 31,04, 38,63, 120,82, 121,63, 123,62, 124,57, 128,18, 128,35, 131,54, 131,98, 132,02, 134,09, 138,30, 147,07, 163,33, 168,10, 174,14 ppm

EM m/z (%): 371 (M^+ , 4), 353 (6), 268 (26), 236 (49), 208(36), 150 (54), 134 (100), 120 (55), 119 (55), 104 (39), 90 (47), 76 (57), 44 (58)

45 Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$

Calculado: % C = 58,22; % H = 4,61; % N = 11,32
 Encontrado: % C = 58,15; % H = 4,55; % N = 11,35

50

Ejemplo 10

Ácido 3-[2-(2-hidroxibenzoil)benzoilamino]propanoico (Compuesto 10)

A una suspensión de 0,5 g (2,40 mmoles) del ácido 3-(2-aminobenzoilamino)propanoico en 10 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 0,45 g (4,2 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y bajo argón durante 2 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,31 g (3,07 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,40 g (2,05 mmoles) del cloruro de 2-acetilsalicílico disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HClcc, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 0,37 g (56 %) de 3-[2-(2-hidroxibenzoil)benzoilamino]propanoico como sólido blanco.

P.f.: 200-202 °C

IR (ATR): ν 3331, 3051, 2657, 1718, 1649, 1626, 1593, 1523, 1269, 1225, 904, 853, 749 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 2,52 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz, -CH₂-CO-), 3,46 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromáticos), 7,41 (m, 1 H, aromáticos), 7,51 (m, 1 H, aromáticos), 7,65 (m, 1 H, aromáticos), 7,85 (m, 1 H, aromáticos), 8,45 (m, 1 H, aromáticos), 8,79 (s ancho, 1 H, -NH-CH₂-), 11,61 (s, 1 H, -COOH), 12,15 (s, 1 H, -NH-Ph), 12,25 (s, 1H, -OH) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 35,43, 35,54, 117,16, 118,02, 119,30, 121,71, 123,08, 123,19, 128,05, 129,36, 131,39, 131,70, 137,83, 157,88, 165,33, 168,07, 172,75 ppm

EM m/z (%): 238 (M⁺, 6), 293 (3), 250 (5), 239 (100), 208(20), 119 (65), 92 (50), 65 (60), 44 (42)

Ejemplo 11**ADMINISTRACIÓN EN ANIMALES**

5 Se llevó a cabo un estudio con el objeto de evaluar la absorción de bemiparina administrada por vía intracolónica en la rata en presencia de un adyuvante, el producto 5. La determinación de la concentración plasmática se realiza valorando la capacidad de inhibición del factor Xa.

10 En el estudio se utilizaron Ratas Wistar macho de un peso de 200-267 g, cada grupo de estudio incluyó 10 animales. Se hizo una administración única por vía intracolónica.

15 El nivel de dosis en el grupo de bemiparina fue 30 mg/kg y en el grupo de bemiparina y adyuvante la dosis fue 30 + 30 mg/kg y el volumen de administración en ambos casos 1 ml/kg. El vehículo en que se disuelven los producto es propilenglicol 25% (v/v) en agua destilada. Una vez disuelto el producto de ensayo junto con el adyuvante, se ajusta el pH aproximadamente a 7,4 con NaOH.

20 El día del ensayo los tratamientos se administran por vía intracolónica previa anestesia con ketamina (i.m.).

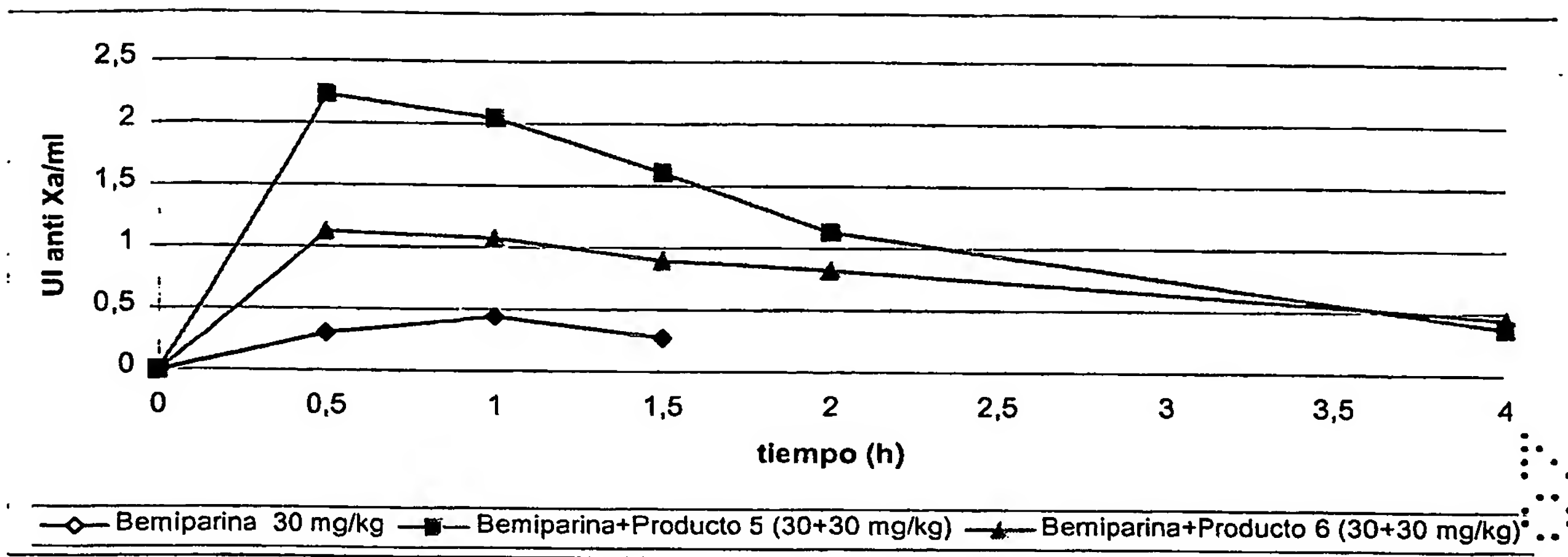
A las 0.5, 1, 1.5, 2 y 4 horas tras la administración se extrajo una muestra de sangre citratada (3.8% en proporción 1:9) mediante punción intracardíaca bajo anestesia con ketamina.

25 Se incluyó un grupo control que no recibió tratamiento alguno.

30 Tras la administración de bemiparina (30mg/kg) se observó actividad anti Xa a todos los tiempos ensayados. Sin embargo, los valores de actividad a los 30 minutos no se diferenciaron estadísticamente de los obtenidos en el control. A partir de 1 hora tras la administración los valores medios obtenidos con bemiparina presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (Test de Newman-Keuls, $p < 0.05$).

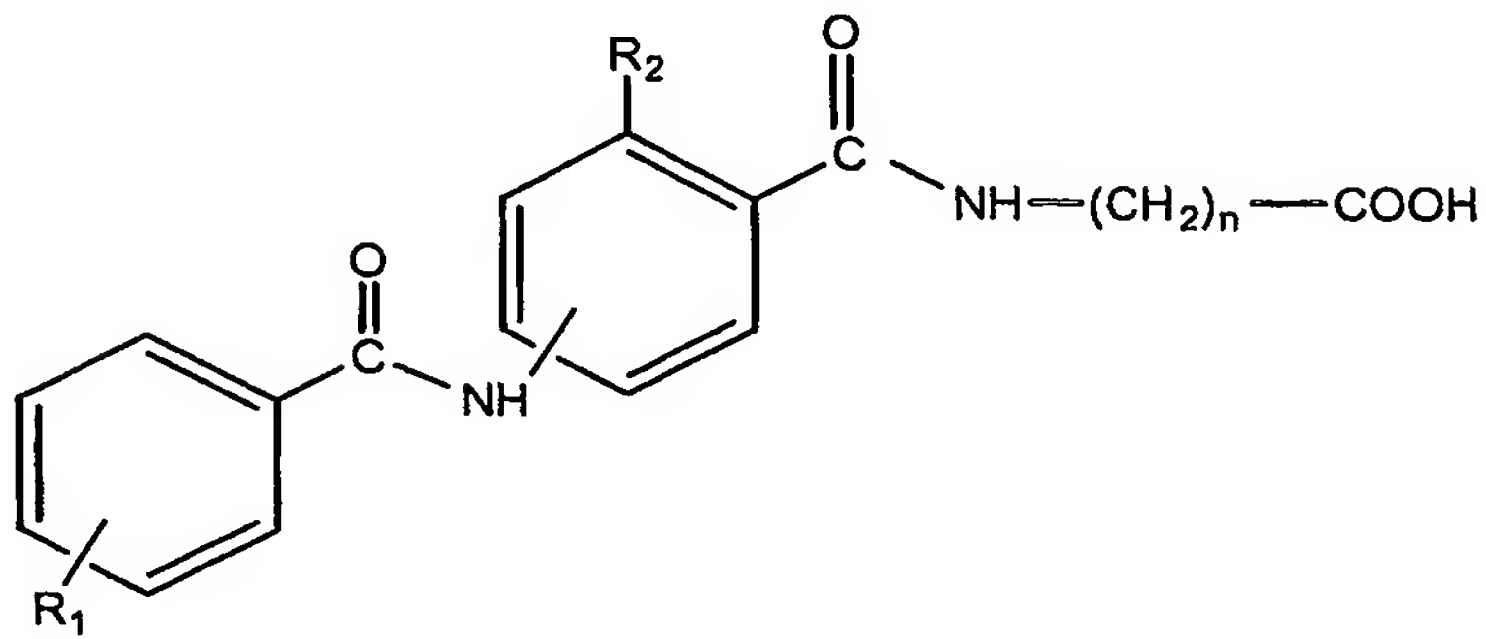
35 Tras la administración de bemiparina (30mg/kg) junto al producto 5 (30mg/kg) y al producto 6 (30mg/kg) los valores de actividad anti Xa a las 0.5 y 2 horas presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (Test de Newman-Keuls, $p < 0.05$).

40 Estos resultados de la actividad anti Xa en función del tiempo se resumen en el gráfico de la figura adjunta.



REIVINDICACIONES

1) Diamidas de aminoácidos en posición no α de fórmula (1):



$n = 2$ to 7

(1)

10 en donde

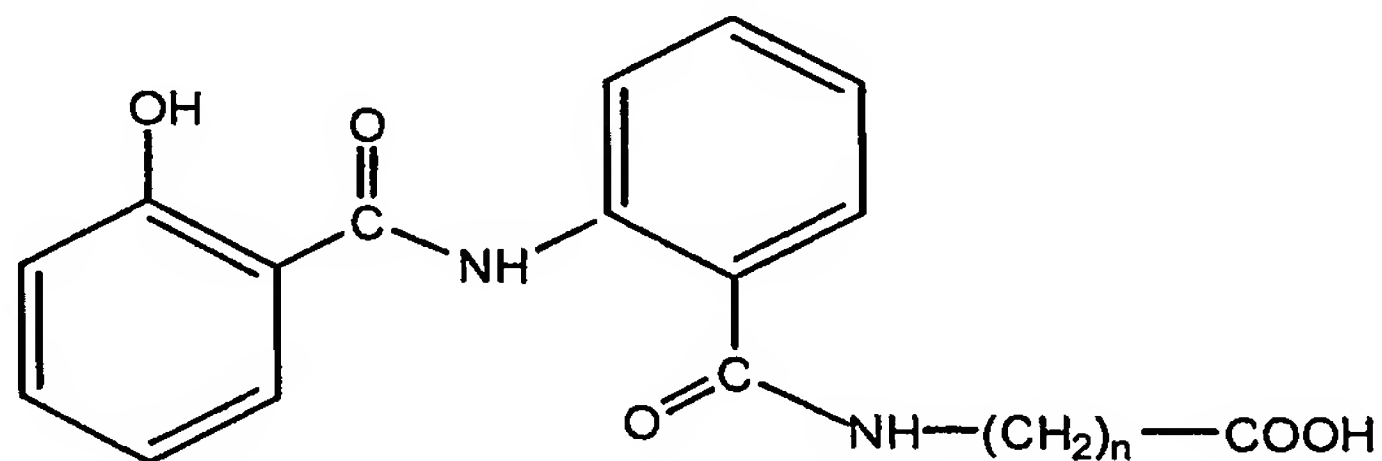
R_1 se selecciona entre OH, OCH₃, Cl, Br, NO₂ y NH₂ y

R_2 es OH o H,

útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos.

15

2) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:

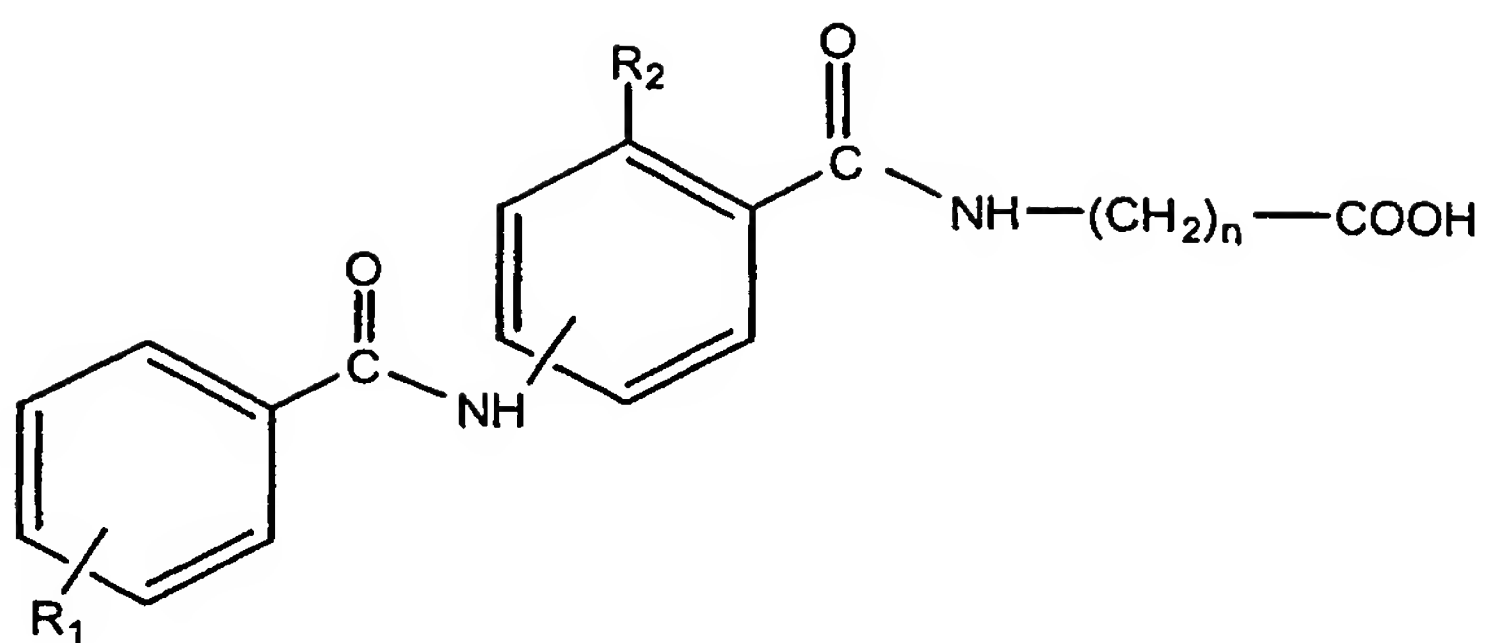


$n = 2$ to 7

(2)

20

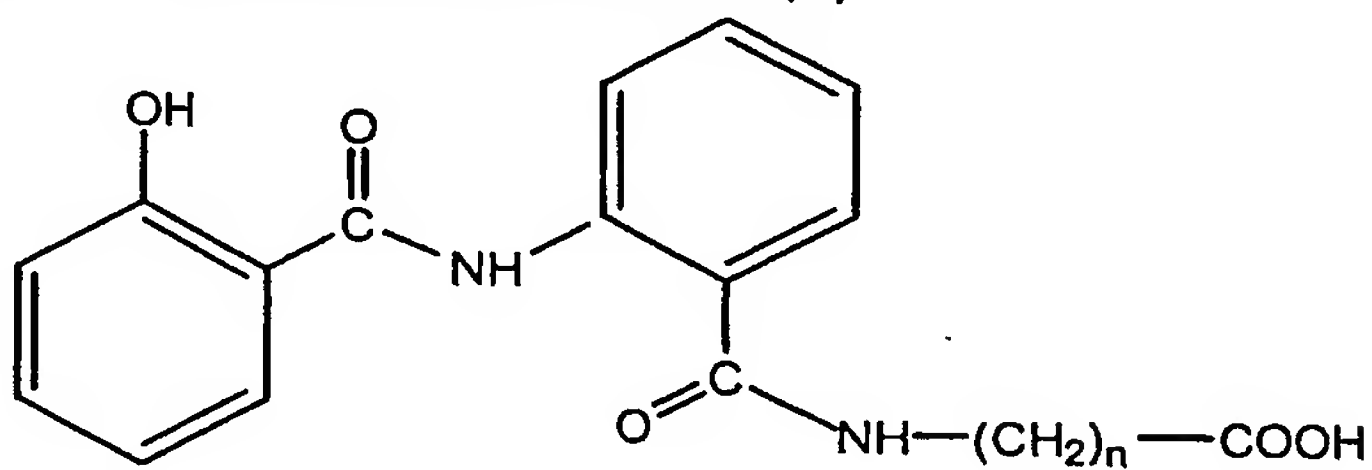
3) Composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (1)



$n = 2 \text{ to } 7$
(1)

y un derivado de heparina.

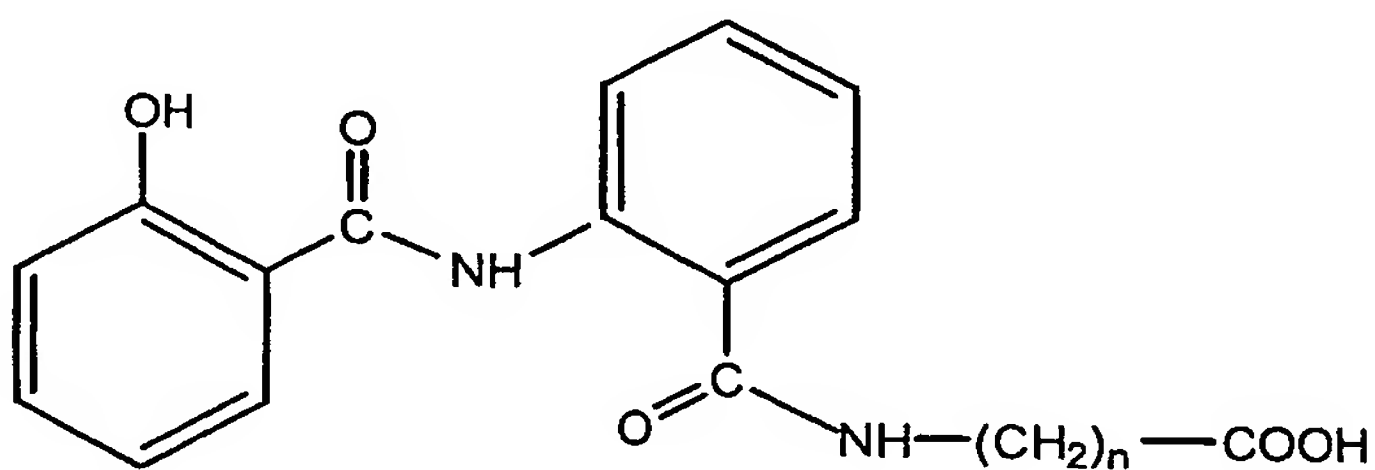
- 5 4) Composiciones farmacéuticas que comprenden oligosacáridos de heparina y al menos un compuesto de fórmula (2)



$n = 2 \text{ to } 7$

(2)

- 10 5) Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (2)

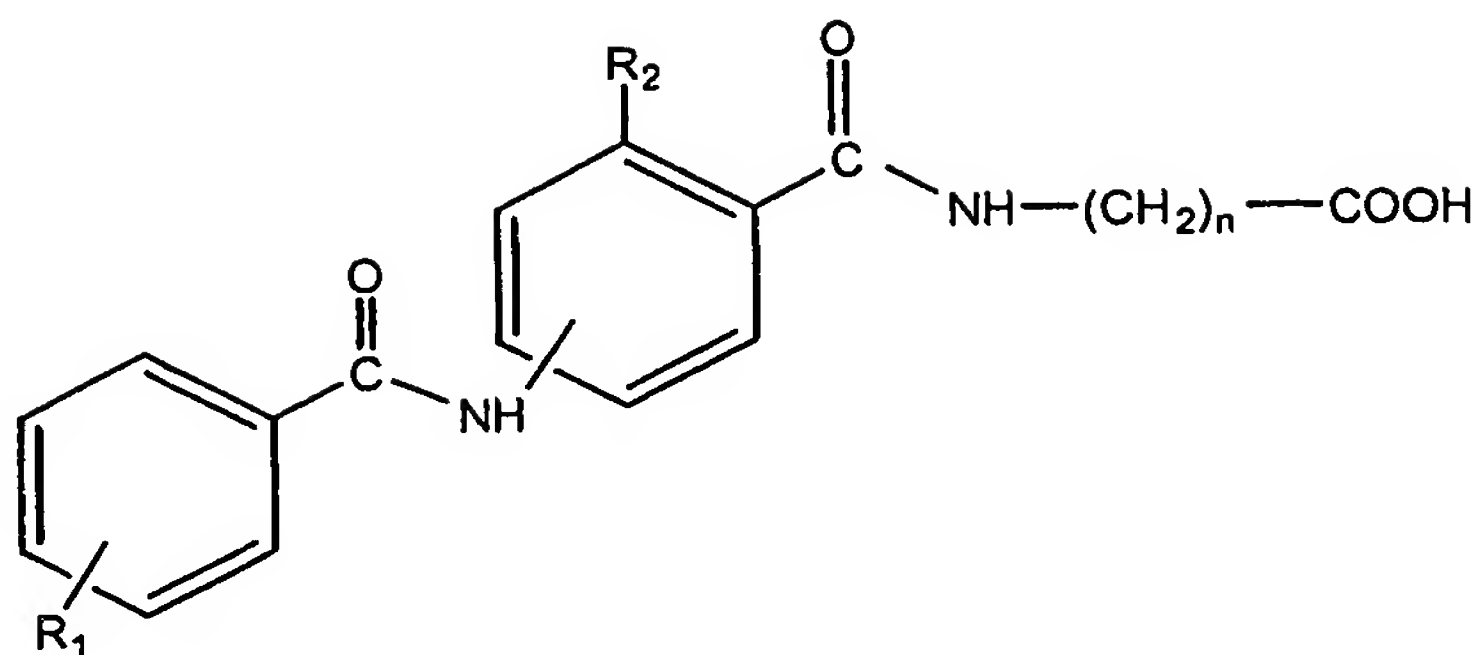


$n = 2 \text{ to } 7$

(2)

y Bemiparina.

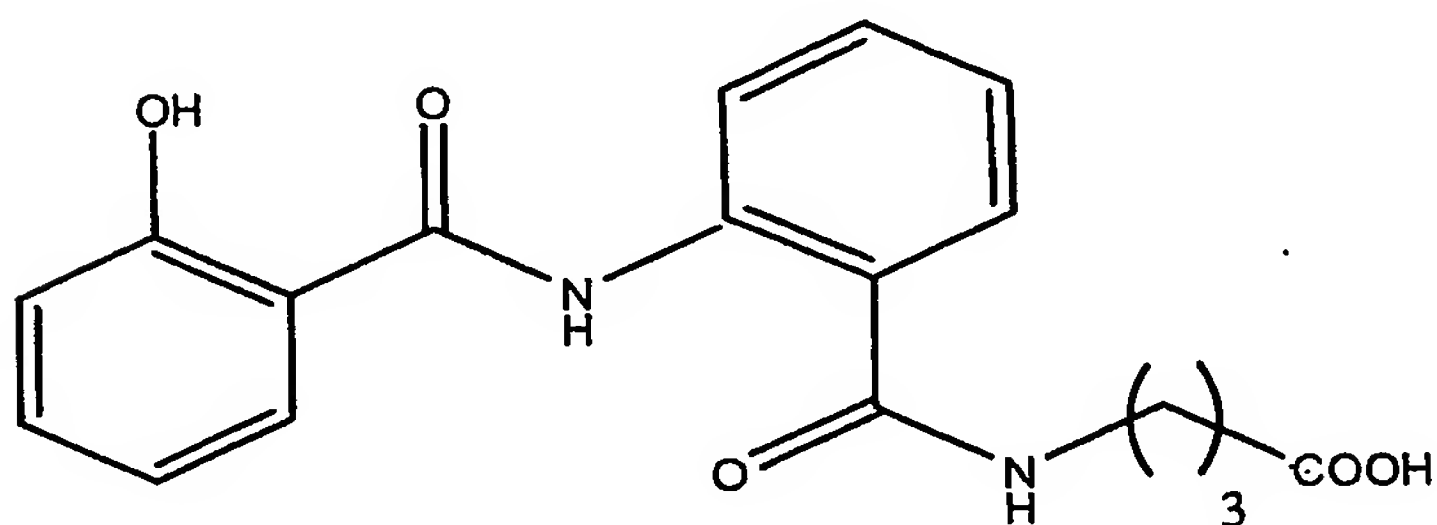
- 20 6) Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula (1)



$n = 2 \text{ to } 7$
(1)

y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

5 7) Composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula



10 y Bemiparina.

15 8) Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula (1) y al menos un agente activo seleccionado del grupo formado por heparina, dermatan sulfato, condroitin sulfato, heparan sulfato y oligosacáridos derivados.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.